

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Veröffentlichungsnummer: **0 461 290 A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **90111258.1**

51 Int. Cl.⁵: **A61K 31/565, A61K 9/48,
A61K 9/66**

22 Anmeldetag: **14.06.90**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
18.12.91 Patentblatt 91/51

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **HENNING BERLIN GmbH CHEMIE-
UND PHARMAWERK**
Komturstasse 58-62
W-1000 Berlin 42(DE)

72 Erfinder: **Lahr, Wolfgang**
Laubacher Strasse 1
W-1000 Berlin 41(DE)

74 Vertreter: **Werner, Hans-Karsten, Dr. et al**
Patentanwälte von Kreisler-Selting-Werner
Schönwald-Fues-Dallmeyer Hilleringmann,
Deichmannhaus
W-5000 Köln 1(DE)

54 Flüssig befüllte Steckkapselpräparate.

57 Die Erfindung betrifft flüssig befüllte Hartgelatinesteckkapseln, die Oestradiolvalerat und/oder Medroxyprogesteronacetat zusammen mit einem oder mehreren Verdünnungsmitteln enthalten und zur postmenopausalen Hormonsubstitutionstherapie und zur prophylaktischen Verhinderung der Osteoporose geeignet sind.

EP 0 461 290 A1

Die Erfindung betrifft flüssig befüllte Steckkapseln zur oralen Verabreichung enthaltend Oestradiol bzw. Oestradiolvalerat und/oder Medroxyprogesteronacetat.

Oestradiol bzw. Oestradiolvalerat werden sowohl zur postmenopausalen Hormonsubstitutionstherapie als auch zur prophylaktischen Verhinderung der Osteoporose verwendet, wobei das Östrogen auch mit einer Gestagenkomponente, vorzugsweise mit Medroxyprogesteronacetat, kombiniert werden kann. Oestradiol, wie auch seine Salze, insbesondere Oestradiolvalerat, sind praktisch wasserunlöslich (Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 1982, Seiten 1425 bis 1428). Gleiches gilt für Medroxyprogesteronacetat (ibid., Seiten 1416 bis 1417). Aus diesem Grunde ist die perorale Verabreichung der kristallinen Substanzen in Form fester Darreichungsformen problematisch, da die Löslichkeit bzw. Lösungsgeschwindigkeit der Wirkstoffe der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Resorption ist, welche wiederum die biologische Verfügbarkeit und damit den Therapieerfolg bestimmt.

Nach allgemeiner Auffassung sind in Wasser schwer- oder unlösliche kristalline Substanzen schlecht bioverfügbar, weshalb man derartige Wirkstoffe, die oral zugeführt werden, mikronisiert, um durch Vergrößerung der Oberfläche die Lösungsgeschwindigkeit zu erhöhen und damit die Bioverfügbarkeit zu verbessern. E. J. Anthal, et al. in Int. of Pharmaceutics 54 (1989), Seiten 33 bis 39, zeigen für Medroxyprogesteronacetat anhand von Blutspiegel-/Zeitkurven, daß das Ausmaß der Bioverfügbarkeit erheblich von der Korngröße des Wirkstoffes bei oraler Gabe abhängig ist.

Die Zerkleinerung bzw. Mikronisierung von Stoffen ist technisch sehr aufwendig, insbesondere dann, wenn Partikel < 10 µm reproduzierbar hergestellt werden sollen. Darüber hinaus ist die Herstellung fester Arzneiformen, wie Tabletten, in denen der Wirkstoff niedrig dosiert ist, schwierig, um eine gute Gleichverteilung des Wirkstoffes pro Darreichungsform zu erzielen. Feuchtgranulierungen zur Verbesserung der Gleichförmigkeit und Gleichverteilung des Wirkstoffes scheiden in solchen Fällen aus, da die Gefahr unkontrollierten Kristallwachstums besteht.

Die DE-OS 27 58 549 beschreibt ein Arzneimittel in Kapseln auf Basis von Oestradiolvalerat zur Behandlung von Depressionen. Dabei wird das Oestradiolvalerat mit üblichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln und Geschmackskorrigentien verarbeitet. Für Injektionen kommen insbesondere ölige Lösungen, wie z.B. Lösungen in Sesam-, Rizinus- und Baumwollsaamenöl in Frage. Die Lösungen können auch oral appliziert werden.

Die DE-OS 30 07 251 beschreibt eine oral in Kapseln applizierbare Arzneiform mit einem Alkylsulfonsäureester des Äthinyloestradiols mit einem lipophilen Lösungsmittel aus aliphatischen Karbonsäureestern mit 12 bis 25 Kohlenstoffatomen. Als Co-Solvens wird Benzylalkohol verwendet. Als lipophile Lösungsmittel können auch Gemische von Ölen pflanzlicher oder tierischer Herkunft oder von Mono-, Di- oder Triglyceriden mit aliphatischen Karbonsäureestern mit 12 bis 25 C-Atomen verwendet werden.

Der bisherige Stand der Technik verwendet jedoch Oestradiol bzw. Oestradiolvalerate ausschließlich in Weichgelatine-kapseln. Die Herstellung von oestradiolhaltigen Hartgelatine-kapseln scheiterte bisher daran, daß diese entweder wegen zu hoher Dünnsflüssigkeit des Füllmaterials ausliefen oder der Füllstoff nicht genügend gelöst vorlag und daher eine schlechte Bioverfügbarkeit zeigte.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, Sexualhormone der vorgenannten Art zu festen Darreichungsformen für die orale Verabreichung in Hartgelatine-kapseln zur Verfügung zu stellen und so zu verarbeiten, daß diese sich kostengünstig herstellen lassen. Weiterhin soll der Wirkstoff mit guter Gleichverteilung und Bioverfügbarkeit, vorzugsweise in gelöstem Zustand, gelartig vorliegen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß die flüssig befüllten Steckkapseln als Wirkstoff Oestradiolvalerat und/oder Medroxyprogesteronacetat zusammen mit einem oder mehreren Verdünnungsmitteln enthalten und die flüssig befüllten Steckkapseln vorzugsweise Hartgelatinesteckkapseln sind.

In einer besonderen Ausführungsform wird zusätzlich ein Verdickungsmittel, vorzugsweise kolloidale Kieselsäure, zur Erhöhung der Konsistenz eingearbeitet.

Steckkapseln im Sinne der neuen technischen Lehre sind solche, die aus einem Unterteil bestehen, welches das Füllgut aufnimmt, und einem Oberteil, welches als Verschluß dient. Steckkapseln der vorgenannten Art werden aus Gelatine, aber auch auf Stärkebasis hergestellt.

Als Verdünnungsmittel eignen sich grundsätzlich alle mit den Steckkapseln und den Wirkstoffen kompatiblen und physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, wie natürliche Pflanzenöle, Neutralöle, mittelkettige Triglyceride, gesättigte Triglyceride, Polyglykole bzw. Mischungen davon. Bevorzugt verwendet werden Sojaöl, Sesamöl, Miglyol^(R) (Hüls-AG, Troisdorf), Softisan^(R) (Hüls-AG, Troisdorf) Typ 378,601,649. Darüber hinaus hat sich als weiteres Verdünnungsmittel und Lösungsmittel Dimethylisoboritol als besonders geeignet erwiesen, welches alleine oder zusammen mit einem oder mehreren der vorgenannten Verdünnungsmittel bevorzugt verwendet wird. Sofern die Verdünnungsmittel bei Raumtemperatur eine feste Konsistenz besitzen, erfolgt das Lösen oder die Herstellung der Suspension der Wirkstoffe in der Schmelze.

Flüssige Mischungen aus Wirkstoff und Verdünnungsmittel können als solche oder mit einem Verdicker versetzt werden, mit dem die Mischungen so weit verdickt werden können, daß sie nicht mehr fließfähig sind. Neben Cellulosederivaten wird kolloidale Kieselsäure (Aerosil^(R)) bevorzugt verwendet. Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Tenside, Konservierungsmittel, Stabilisatoren sowie

5 Geschmackskorrigenzien enthalten.

Mischungen der vorgenannten Art, insbesondere solche der bevorzugten Zusammensetzung, werden anschließend in Hartgelatinesteckkapseln abgefüllt. Die Abfüllung erfolgt in der Regel bei Raumtemperatur, kann jedoch auch bei höherer Temperatur erfolgen, insbesondere dann, wenn die Wirkstoffe in Schmelzen vorliegen.

10 Die Steckkapseln können nach dem Befüllen und Verschließen zusätzlich versiegelt oder verklebt werden, um ein Auslaufen sicher auszuschließen. Bevorzugt werden Mischungen der erfindungsgemäßen Art, die so viskos sind, daß sie aus der verschlossenen Kapsel nicht mehr auslaufen können und auf ein zusätzliches Verschließen oder Verkleben der sich überlappenden Kapselteile verzichtet werden kann. Darüber hinaus ist die Umhüllung der Kapsel mit einem Überzug möglich, der den Zerfall der Kapsel erst

15 nach der Magenpassage oder in tieferen Darmabschnitten ermöglicht.

Die erfindungsgemäßen Arzneiformen enthalten in der Regel 0,1 bis 2,5 mg, vorzugsweise 0,5 bis 1,5 mg, Oestradiolvalerat und/oder 0,5 bis 10 mg, vorzugsweise 2,5 bis 7,5 mg, Medroxyprogesteronacetat, wobei die Arzneistoffmenge pro Kapsel je nach der zu verabreichenden Dosis, der Konzentration des Füllgutes und dem Fassungsvermögen der Kapsel variabel sein kann.

20 Kapseln der vorgenannten Art enthalten den bzw. die Wirkstoffe in hohem Maße gleichverteilt, wobei in den Fällen, in denen der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination gelöst vorliegt, eine gute Resorption ermöglicht wird, dadurch, daß das Lösen der an sich unlöslichen Substanzen nicht mehr den für die Resorption geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt.

Die nachfolgenden Beispiele stellen besondere Ausführungsformen der Erfindung dar:

25

BEISPIEL 1

30

0,075 g	Oestradiolvalerat
16,000 g	Dimethylisorbit
1,000 g	Miglyol
1,682 g	kolloidale Kieselsäure

35 Oestradiolvalerat wird in Dimethylisorbit bei Raumtemperatur gelöst. Unter Rühren wird nacheinander Miglyol und kolloidale Kieselsäure eingerührt. Es entsteht ein klares, hochviskoses Gel. Das Gel wird in Hartgelatinesteckkapseln der Größe 2 in Mengen von 250 mg abgefüllt, was einer Dosis von 1 mg Oestradiolvalerat pro Kapsel entspricht.

40 BEISPIEL 2

45

0,300 g	Medroxyprogesteronacetat
0,075 g	Oestradiolvalerat
14,500 g	Dimethylisorbit
2,500 g	Miglyol
1,012 g	kolloidale Kieselsäure

50 Oestradiolvalerat und Medroxyprogesteronacetat werden nacheinander in Dimethylisorbit gelöst. Nacheinander werden Miglyol und die kolloidale Kieselsäure eingerührt. Es entsteht ein klares, hochviskoses Gel, welches in Hartgelatinesteckkapseln der Größe 1 in Mengen von 300 mg, entsprechend 5 mg Medroxyprogesteronacetat und 1,25 mg Oestradiolvalerat pro Kapsel.

55 BEISPIEL 3

EP 0 461 290 A1

8,500 g	Dimethylisosorbit
0,075 g	Oestradiolvalerat
8,500 g	Sesamöl
0,793 g	kolloidale Kieselsäure

Oestradiolvalerat wird in Dimethylisosorbit gelöst. Nacheinander werden Sesamöl und kolleoidale Kieselsäure eingerührt. Es entsteht ein klares, hochviskoses Gel, welches in Hartgelatinesteckkapseln der Größen 4 -000 je nach gewünschter Wirkstoffdosierung abgefüllt wird.

BEISPIEL 4

17,000 g	Sesamöl
0,075 g	Oestradiolvalerat
1,065 g	kolleoidale Kieselsäure

Oestradiolvalerat wird in Sesamöl bei Raumtemperatur gelöst und durch Zugabe von kolleoidaler Kieselsäure verdickt. Das Gel wird in Hartgelatinesteckkapseln zu 121 mg abgefüllt, entsprechend 0,5 mg Oestradiolvalerat pro Kapsel.

BEISPIEL 5

17,000 g	Dimethylisosorbit
0,300 g	Medroxyprogesteronacetat
1,200 g	kolleoidale Kieselsäure

Medroxyprogesteronacetat wird in Dimethylisosorbit gelöst und mit kolleoidaler Kieselsäure angedickt. Die Mischung wird in Steckkapseln abgefüllt.

Patentansprüche

1. Flüssig befüllte Steckkapseln, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff Oestradiolvalerat und/oder Medroxyprogesteronacetat zusammen mit einem oder mehreren Verdünnungsmitteln enthalten und die flüssig befüllten Steckkapseln verzugsweise Hartgelatinesteckkapseln sind.
2. Flüssig befüllte Steckkapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich ein Verdickungsmittel enthalten.
3. Flüssig befüllte Steckkapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Verdünnungsmittel Dimethylisosorbit oder ein Pflanzenöl oder ein Neutralöl mittelkettiger Triglyceride oder gesättigte Triglyceride oder Mischungen davon enthalten sind.
4. Flüssig befüllte Steckkapseln nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Verdickungsmittel kolleoidale Kieselsäure enthalten ist.
5. Flüssig befüllte Steckkapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,1 bis 2,5 mg, vorzugsweise 0,5 bis 1,5 mg, Oestradiolvalerat enthalten.
6. Flüssig befüllte Steckkapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,5 bis 10 mg, vorzugsweise 2,5 bis 7,5 mg, Medroxyprogesteronacetat enthalten.
7. Flüssig befüllte Steckkapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,1 bis 2,5 mg, vorzugsweise 0,5 bis 1,5 mg, Oestradiolvalerat und 0,5 bis 10 mg, vorzugsweise 2,5 bis 7,5 mg, Medroxyprogesteronacetat enthalten.

8. Flüssig befüllte Hartgelatinesteckcapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung bei der postmenopausalen Hormonsubstitutionstherapie und zur prophylaktischen Verhinderung der Osteoporose.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 11 1258

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
Y	PHARM. IND., Band 40, Nr. 6, 1978, Seiten 654-657; A. CUINE et al.: "Das Einbringen viskoser Lösungen von Aktiv- stoffen in Hartgelatine kapseln" * Seite 655, Tabel 1 *	1-8	A 61 K 31/565 A 61 K 9/48 A 61 K 9/66
X,Y	FR-A-2 312 256 (AKZO) * Ganzes Patentanschrift *	1-8	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 K
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag		25 Februar 91	BERTE M.J.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet		E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie		D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	
A : technologischer Hintergrund		L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument	
O : nichtschriftliche Offenbarung		
P : Zwischenliteratur		& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			